

Über die Darstellung von Hydroxy- und Amino- chromanverbindungen.

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
zu Erlangen

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Adolf Frank aus Dillingen

1957

Über die Darstellung von
Hydroxy- und Amino-chromanverbindungen.

- Auszug -

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

zur
Erlangung des Doktorgrades
vorgelegt von

Adolf Frank
aus
Dillingen

- 1957 -



Als Dissertation genehmigt
von der
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Erlangen

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Februar 1957
Dekan: Universitätsprofessor Dr. Th. S c h n e i d e r
Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. O. D a n n
Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. H e s s e

Theoretischer Teil.

I. Reaktionen des Orcins mit ungesättigten Säuren. (Tafel 1)

Bei der Friedel-Crafts'schen Reaktion mit Phenolen, oder der Fries'schen Verschiebung der Phenolester tritt nach Literaturangaben (1,2,3) bei denjenigen Phenolen, welche in m-Stellung zur Hydroxylgruppe eine Methylgruppe tragen, der Acylrest im Allgemeinen in o-Stellung zum Hydroxyl. Entsprechend dieser Regel erhielt man bei der Umsetzung von m-Kresol mit Crotonsäure in Flußsäure das 2,7-Dimethyl-chromanon bzw. mit β -Chlorcrotonsäure das 2,7-Dimethyl-chromon.

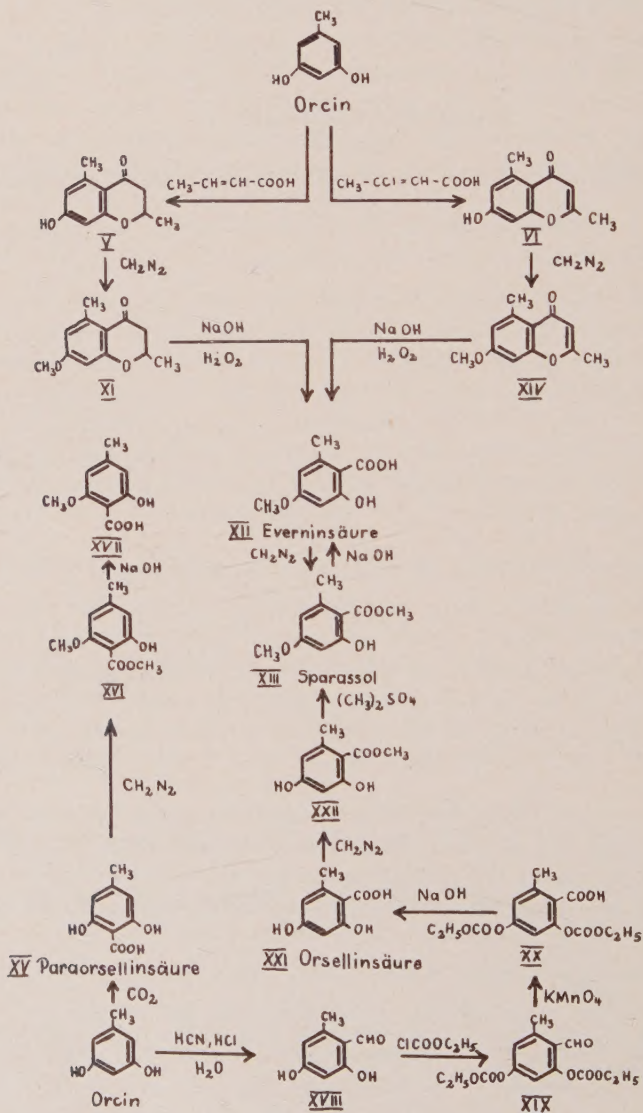
Bei der entsprechenden Umsetzung von Orcin mit den beiden Säuren entstand aber nicht das zu erwartende 2,7-Dimethyl-5-oxy-chromanon bzw. das 2,7-Dimethyl-5-oxy-chromon, sondern vielmehr das 2,5-Dimethyl-7-oxy-chromanon (V) bzw. 2,5-Dimethyl-7-oxy-chromon (VI), wie durch eindeutigen Abbau der Methyläther XI und XIV beider Substanzen zu bekannten Verbindungen und Vergleich der Abbausubstanzen mit den synthetisch dargestellten Vergleichspräparaten (4,5,6) bewiesen wurde.

II. Hydroxy-Derivate des 2,7-Dimethyl-chromanons. (Tafel 2)

Durch Umsetzung von 2,7-Dimethyl-chromanon (I) mit Bleitetracetat in Benzol analog (7) erhielt man 2,7-Dimethyl-3-acetoxy-chromanon (XXXII), welches durch Behandeln mit methanolischer Salzsäure in 2,7-Dimethyl-3-oxy-chromanon (XXXIII) überging. Dieses konnte durch Dehydrierung mit Wismutacetat in Eisessig (8) in 2,7-Dimethyl-3-oxy-chromon (XXIII) übergeführt

-
- 1) R. Baltzly & A. Bass, J. Amer. chem. Soc. 55, 4292 (1933)
 - 2) O. Dann, G. Volz & O. Huber - Liebigs Ann. Chem. 587, 16 (1954)
 - 3) K. Kindler, H. Oelschläger & P. Henrich, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmat. Ges. 287/59, 210 (1954)
 - 4) Y. Asahina & S. Ihara - Ber. dtsh. chem. Ges. 62, 1204 (1929)
 - 5) L. Gattermann & M. Köbner - Ber. dtsh. chem. Ges. 32, 278 (1899)
 - 6) K. Hoesch - Ber. dtsh. chem. Ges. 46, 886 (1913)
 - 7) G. W. K. Cavill & D. H. Solomon - J. chem. Soc. 1955, 4426
 - 8) J. M. Guider, T. H. Simpson, D. B. Thomas - J. chem. Soc. (London) 1955, 170

Übersichtstafel zu den Reaktionen des Orcins



werden, welches auch durch Behandeln von 2,7-Dimethyl-chromanon mit Isoamylnitrit und Salzsäure in heißem Äthanol entstand.

2,7-Dimethyl-3-acetoxy-(XXXII) und 2,7-Dimethyl-3-oxy-chromanon (XXXIII) liessen sich durch katalytische Hydrierung mit Wasserstoff und 5 % Pd-Kohle oder PtO_2 , durch Meerwein-Ponndorf-Reduktion oder durch Reduktion mit NaBH_4 oder KBH_4 in Methanol in 2,7-Dimethyl-3-acetoxy-chromanol-4 (XXVIII) bzw. 2,7-Dimethyl-chromandiol-(3,4) (XXVI) überführen. Zur Charakterisierung der verschiedenen entstehenden Isomeren eigneten sich besonders die mit Phenylisocyanat dargestellten Phenylurethane (XXIX und XXVII).

III. Amino-Derivate von Chromanverbindungen. (Tafel 3)

Die Übertragung einer von N e b e r ⁽⁹⁾ aufgefundenen Methode zur Darstellung von Aminoketonen ergab erstmals einen Weg zur Darstellung von Amino-chromanonen und Amino-flavanonen, welche in 3-Stellung neben der Aminogruppe noch Wasserstoff tragen. Letzteres ist für ihre Überführbarkeit in Amino-chromone und Amino-flavone Voraussetzung.

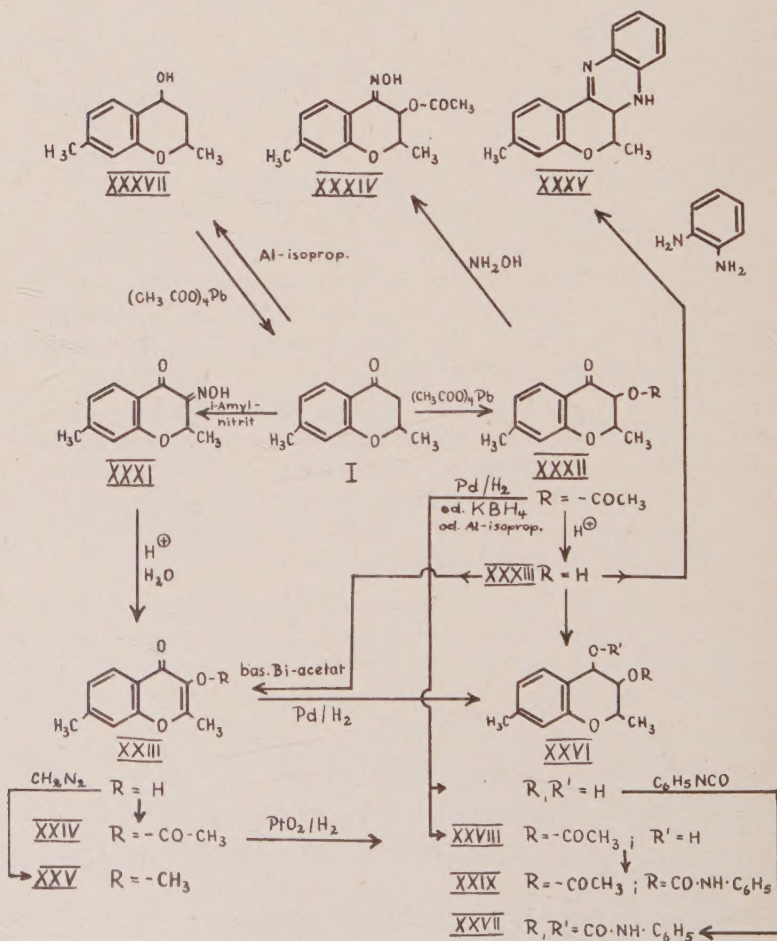
Die Methode selbst, deren allgemeine Anwendbarkeit in der Chromanonchemie durch Darstellung einer Reihe verschieden substituierter Amino-chromanone gesichert werden konnte, führt vom jeweiligen Chromanon über das zugehörige Oxim und dessen p-Toluolsulfosäureester, welcher mit Alkoholat umgelagert wird zum entsprechenden 3-Amino-chromanon.

Die Struktur der so erhaltenen Verbindungen wurde am Beispiel des 2,7-Dimethyl-3-amino-chromanons (XL) bewiesen. Dabei zeigte sich auch, dass die von O y a m a d a ⁽¹⁰⁾ und S h i m i z u ⁽¹¹⁾ durch Reduktion von 3-Isonitroso-flavanonen mit SnCl_2 er-

-
- 9) P. W. Neber & G. Huh - Liebigs Ann. Chem. 515, 283 (1935)
P. W. Neber, A. Burgard & W. Thier - Liebigs Ann. Chem. 526, 277 (1936)
- 10) T. Oyamada & T. Fukawa - J. chem. Soc. Japan 64, 1163 (1943)
- 11) M. Shimizu & S. Nakazawa - J. Pharm. Soc. Japan 73, 522 (1953)
(Chem. Abstr. 48, 3358 d (1954))
- 12) A. Schönberg, N. Badran & N. A. Starkowsky - J. Amer. chem. Soc. 75, 4992 (1953)

Übersichtstafel zu den Reaktionen der

2,7 Dimethyl-chromanverbindungen



haltenen, und als 3-Amino-flavanone bezeichneten Verbindungen in Wirklichkeit 3-Amino-flavone sind, welche auch aus den durch Neber'sche Umlagerung dargestellten Amino-flavanonen durch Dehydrierung mit Wismutacetat erhalten werden können.

Das 2,7-Dimethyl-3-amino- (XL) bzw. -3-acetamino-chromanon (XLI) geht durch katalytische Hydrierung mit 5 % Pd-Kohle, oder PtO_2 in Methanol oder Eisessig, oder durch Reduktion nach Meerwein-Ponndorf oder mit NaBH_4 oder KBH_4 in das entsprechende Chromanol-4 LXXXVII bzw. LXXXVIII über.

Experimenteller Teil. +)

I. Zu den Reaktionen des Orcins.

2,5-Dimethyl-7-oxy-chromanon (V)

5 g (0,04 Mol) Orcin + 7 g (0,08 Mol) Crotonsäure werden mit 100 ml Flußsäure 6 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach Eingießen in 250 ml Eiswasser wird der entstehende Niederschlag mit 3 %iger Natronlauge 5 Stunden geschüttelt. Man filtriert vom Ungelösten ab und säuert das Filtrat mit 2 n-Schwefelsäure an: 6,1 g gelbbraunes Rohprodukt (79 % d.Th.) vom Schmp. 85°C . Dieses wird mit 200 ml Wasser pro 1 g Rohprodukt ausgekocht und vom Ungelösten heiß abgesaugt. (3 g = 39 % d.Th.) Weitere Kristallisationen abwechselnd aus Benzol und Wasser. Schmp. $173 - 174^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (192) Ber. C 68,72 H 6,29 Gef. C 68,34 H 6,22

2,5-Dimethyl-7-oxy-chromon (VI)

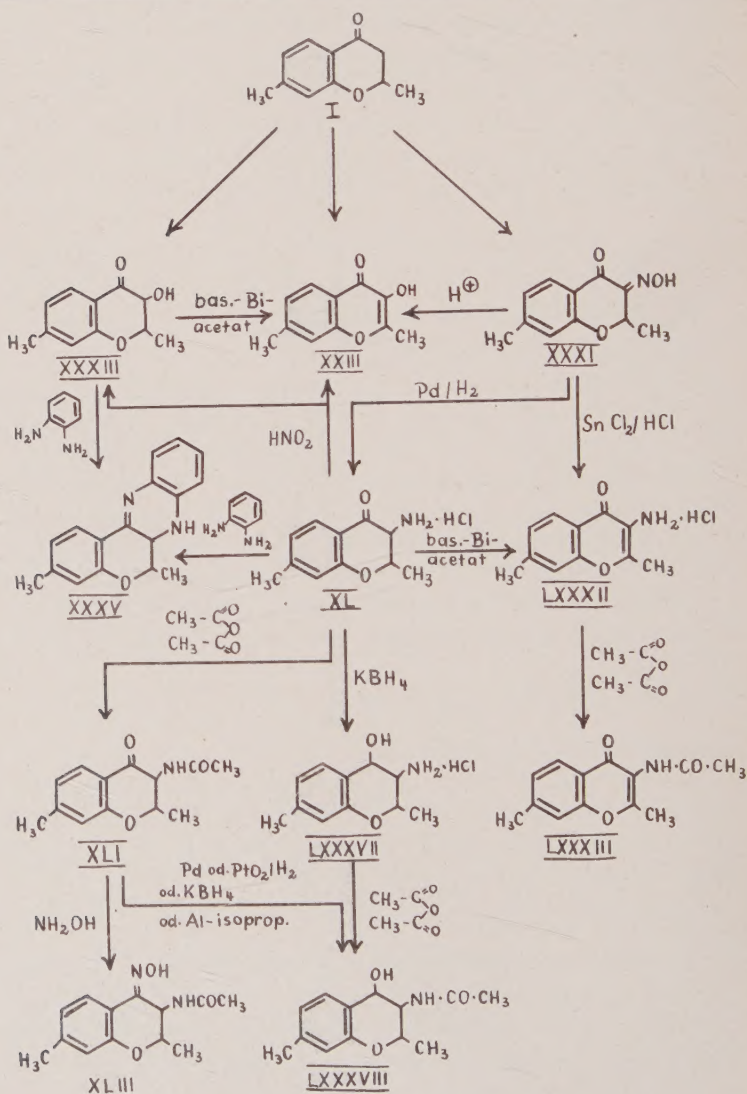
3,1 g (0,025 Mol) Orcin + 5 g (0,04 Mol) cis-8-Chlorcrotonsäure werden mit 40 ml $(\text{HF})_x$ 3 Stunden auf 100°C erhitzt. Aufarbeitung analog V. Ausbeute 1,9 g Rohprodukt = 40 % d.Th. Nach häufigem Kristallisieren aus Essigester: Schmp. 252°C . $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$ (190) Ber. C 69,45 H 5,30 Gef. C 69,61 H 5,40

2,5-Dimethyl-7-methoxy-chromon (XIV) und Abbau

200 mg VI (0,001 Mol) werden in Äther-Äthanol gelöst und 12 Stunden mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung stehen gelassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels hinterbleiben

+) Alle Schmelzpunktsangaben sind unkorrigiert.

Übersichtstafel zu den Reaktionen des 2,7-Dimethyl-3-amino-chromanons



180 mg = 85 % d.Th. Schmp. 91 - 92,5°C aus Ligroin.

$C_{12}H_{12}O_3$ (204) Ber. C 70,58 H 5,92 Gef. C 71,13 H 6,13

100 mg XIV werden analog Schönberg ⁽¹²⁾ mit 15 ml 5 %iger NaOH und 2 ml 30 %igem H_2O_2 bei 40 - 50°C behandelt. Die nach Abfiltrieren und Ansäuern mit 2 n-Schwefelsäure entstehende Fällung erwies sich als Everninsäure (XII).

II. Hydroxy-Derivate des 2,7-Dimethyl-chromans.

2,7-Dimethyl-3-acetoxy-chromanon (XXXII)

5,2 g (0,03 Mol) 2,7-Dimethyl-chromanon + 13,5 g (0,03 Mol) Bleitetraacetat werden in 50 ml Benzol am Rückfluß erhitzt, bis die Pb-IV-Reaktion negativ ist. Man versetzt mit 50 ml Äther, wäscht mit Wasser, 3 %iger NaOH und wieder mit Wasser aus, trocknet mit Na_2SO_4 und zieht das Lösungsmittel ab. Das verbleibende Öl kristallisiert beim wiederholten Anreiben nach mehreren Stunden teilweise. Man saugt ab unter Zugabe von wenig eiskaltem Methanol. Umkrist. aus Methanol oder Ligroin + Essigester. Schmp. 135 - 136°C und 137,5 - 138°C.

$C_{13}H_{14}O_4$ (234) Ber. C 66,65 H 6,02 Gef. C 66,67 H 6,39

Das verbleibende Öl liefert bei Wiederholung obiger Behandlung nach einigen Wochen weiteres XXXII. Gesamtausbeute: 37 %
Das Restöl liefert bei der Vakuumdest. 180°C / 0,5 mm 1,8 g + 35 % XXXIII.

2,7-Dimethyl-3-oxy-chromanon (XXXIII)

100 mg XXXII werden mit 5 ml Methanol:HCl = 10 : 1 30 Minuten am Rückfluß erhitzt. Man engt auf 2 ml ein und versetzt mit Wasser bis zur Trübung. Beim Erkalten kristallisieren 65 mg = 80 % d. Th. XXXIII. Schmp. aus Wasser 77 - 78°C.

$C_{11}H_{12}O_3$ (192) Ber. C 68,72 H 6,29 Gef. C 69,28 H 6,59

2,7-Dimethyl-chromandiol-(3,4) (XXVI B)

800 mg (0,004 Mol) XXXIII werden in 50 ml Methanol gelöst und nach Zugabe von 200 mg 5 %iger Pd-Kohle hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, bringt das Filtrat zur Trockene und kristallisiert den Rückstand aus Wasser : 300 mg = 37 % d.Th. Schmp. 150 - 152°C.

$C_{11}H_{14}O_3$ (194) Ber. C 68,00 H 7,27 Gef. C 67,41 H 7,35

Di-phenylurethan des Diols XXVI B (XXVII B)

50 mg XXVI B werden mit 500 mg Phenylisocyanat und 40 ml Ligroin 30 Minuten am Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert XXVII B. Man kristallisiert aus Methanol:Äthanol = 1 : 1 oder Essigester-Ligroin: Schmp. 225 - 227 °C.

$C_{25}H_{24}O_5N_2$ (432) Ber. N 6,48 Gef. N 6,83

III. Amino-Derivate von Chromanverbindungen.

Oxime

Die Oxime von Chromanonen wurden dargestellt durch 1 1/2 stündiges Erhitzen des entsprechenden Chromanons mit der 3-fachen Menge $NH_2OH \cdot HCl$ und der 3-fachen Menge Natriumacetat in Äthanol:Wasser = 10 : 1, und anschließendes Eingießen in Wasser.

2,7-Dimethyl-chromanon-oxim-p-toluolsulfoester (XXXIX)

In eine Lösung von 3 g (0,015 Mol) 2,7-Dimethyl-chromanon-oxim in 6 ml Pyridin werden bei 0°C 5,5 g (0,03 Mol) feingepulvertes Toluolsulfonylchlorid unter gutem Rühren eingetragen. Man läßt 12 Stunden bei 0°C stehen, teigt mit etwas Pyridin oder Methanol ab und giesst in 400 ml Eiswasser. Das Reaktionsprodukt wird abgesaugt und aus viel Methanol kristallisiert.

Schmp. 115 - 116°C.

$C_{18}H_{19}O_4NS$ (345) Ber. N 4,05 Gef. N 3,53

2,7-Dimethyl-3-amino-chromanon-hydrochlorid (XL)

3 g (0,009 Mol) feingepulvertes XXXIX werden in 20 ml absolutem Äthanol aufgeschlemmt und bei 0° mit 1,5 g (0,04 Mol) Kalium in 30 ml absol. Äthanol versetzt. Man hält 12 Stunden bei 4 °C. Dann saugt man ab und gibt zum Filtrat nach Versetzen mit 150 ml Äther bei 0° 25 ml 20%ige Salzsäure. Man trennt den Äther ab und wäscht mit Wasser nach. Die vereinigten wässrigen Auszüge werden alkalisch gemacht und gut ausgeäthert. Nach Neutralwaschen des Äthers und Trocknen mit Natriumsulfat wird das Amin mit HCl-Gas als Salz gefällt.

$C_{11}H_{14}O_2NCl$ (227,5) Ber. N 6,15 Gef. N 6,22

2,7-Dimethyl-3-amino-chromon -hydrochlorid (LXXXII B)

300 mg XL werden mit 1 g bas. Wismutacetat in 15 ml Glykolmonomethyläther 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Man filtriert heiß ab, gibt zum Filtrat einige Tropfen HCl und engt dann im Vakuum auf einige ml ein. Dann versetzt man mit Äther, wäscht den Äther mit 2 n-Natronlauge, dann mit Wasser, trocknet ihn mit Natriumsulfat und fällt das Amino-chromon durch Einleiten trockenen HCl-Gases. Ausbeute 70 % d.Th.

$C_{11}H_{12}O_2NCl$ (225,5) Ber. C 58,52 H 5,36 Gef. C 58,67 H 5,68

3-Amino-flavanon-hydrochlorid (LXX)

Aus 8 g Flavanon-oxim-tosylat erhielt man bei der Umlagerung analog XL 2,2 g = 39 % LXX vom Schmp. 194 - 195°C Zers.

$C_{15}H_{14}O_2NCl$ (275,5) Ber. N 5,08 Gef. N 4,91

3-Amino-flavon-hydrochlorid (LXXX B)

Aus LXX wurde nach LXXXII B das Amino-flavon dargestellt. Schmp. nach Umfällen aus Methanol mit Äther: 188 - 190°C Zers. Misch-Schmp. mit der nach Oyamada ⁽¹⁰⁾ dargestellten Amino-Verbindung unverändert.

Schmp. des freien Amins: 136 - 138 °C, Misch-Schmp. mit Oyamada-Amin unverändert.

Schmp. des Pikrats: 183 - 184°C, Misch-Schmp. mit Oyamada-Amin unverändert.

3-Acetamino-flavon (LXXXI)

Das 3-Amino-flavon wurde mit Essigsäureanhydrid einige Minuten auf 50°C erwärmt. Schmp. des aus Methanol-Wasser kristallisierten Produkts: 187 - 188°C. Misch-Schmp. des nach Oyamada dargestellten und dann acetylierten Produkts: 187 - 188°C.

Lebenslauf.

Am 9. Dezember 1929 wurde ich, Adolf Frank ,
als Sohn des Metzgermeisters Anton Frank und seiner Ehefrau
Anna, geborene Eberth, in Dillingen a. Donau geboren.

Von 1936 bis 1941 besuchte ich die Volksschulen in Dillingen und Augsburg. Im Herbst 1941 trat ich in die Oberschule St. Stephan in Augsburg ein, an der ich bis Februar 1944 blieb. Ab März 1944 besuchte ich die Oberschule in Forchheim und legte dort im Juli 1950 das Abitur ab.

Im Winter-Semester 1950/1951 begann ich mit dem Hochschulstudium in Erlangen mit der Fachrichtung Lebensmittel-Chemie. Im Juli 1953 legte ich die lebensmittelchemische Vorprüfung, im Frühjahr 1955 die lebensmittelchemische Staatsprüfung ab.

Seit 1. November 1956 ist mir eine Stelle als wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für angewandte Chemie der Universität Erlangen übertragen.

